

MENU

SEARCH

INDEX

DETAIL

JAPANESE

1 / 1

PATENT ABSTRACTS OF JAPAN

(11)Publication number : 07-101862

(43)Date of publication of application : 18.04.1995

(51)Int.Cl.

A61K 31/47

A61K 31/47

A61K 31/47

C07D215/22

C12N 9/99

(21)Application number : 05-249162

(71)Applicant : OTSUKA PHARMACEUT CO LTD

(22)Date of filing : 05.10.1993

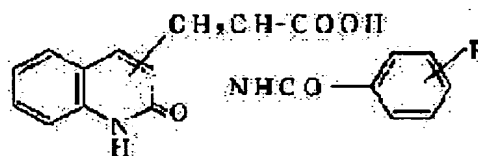
(72)Inventor : YAMAZAKI KATSUYA
OSAKA TOSHIHIRO

(54) UREASE INHIBITOR

(57)Abstract:

PURPOSE: To obtain a urease inhibitor containing a carbostyryl derivative as an active ingredient.

CONSTITUTION: The inhibitor contains, as an active ingredient, a compound of the formula (R is halogen), for example, 2-(4-chlorobenzoyl-amino)-3-(2-quinolon-4-yl)propionic acid or its salt in an amount of 1 to 70wt.%, based on the total composition. The dose is 0.6 to 50mg/kg/day. Urease is an enzyme to catalyze the hydrolysis of urea and useful in prophylaxis and treatment for the diseases caused by production of ammonia, when the urease activity is increased by proliferation of a variety of bacteria. For example, it is useful in prophylaxis and treatment for gastric mucosa disorders which has been thought to be caused by ammonia formation due to proliferation of *Helicobacter pylori*. Further, the inhibition of enteric dimonia formation is useful in prophylaxis and treatment for hyperammonemia and symptoms accompanied by the hyperammonemia, concretely, hepatic encephalopathy, psychoneurotic disorders, brain wave anomaly, finger tremor.



LEGAL STATUS

[Date of request for examination] 13.09.1995

[Date of sending the examiner's decision of rejection]

[Kind of final disposal of application other than the examiner's decision of rejection or application converted registration]

[Date of final disposal for application]

[Patent number] 2839827

[Date of registration] 16.10.1998

[Number of appeal against examiner's decision of rejection]

[Date of requesting appeal against examiner's decision of rejection]

[Date of extinction of right]

Copyright (C): 1998,2003 Japan Patent Office

THIS PAGE BLANK (USPTO)

BEST AVAILABLE COPY

(19) 日本国特許庁 (J P)

(12) 公開特許公報 (A)

(11) 特許出願公開番号

特開平7-101862

(43) 公開日 平成7年(1995)4月18日

(51) Int.Cl. ⁶	識別記号	庁内整理番号	F I	技術表示箇所
A 6 1 K 31/47	A E D	9454-4C		
	A C J			
	A C S			
C 0 7 D 215/22				
C 1 2 N 9/99		9152-4B		

審査請求 未請求 請求項の数 2 O L (全 5 頁)

(21) 出願番号	特願平5-249162	(71) 出願人	000206956 大塚製薬株式会社 東京都千代田区神田司町2丁目9番地
(22) 出願日	平成5年(1993)10月5日	(72) 発明者	山崎 勝也 徳島県徳島市東吉野町3丁目28-14
		(72) 発明者	大坂 敏啓 徳島県板野郡土成町宮川内字藤原9-2
		(74) 代理人	弁理士 青山 葆 (外1名)

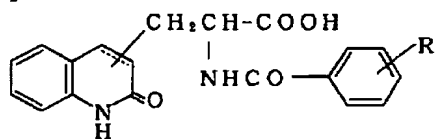
(54) 【発明の名称】 ウレアーゼ阻害剤

(57) 【要約】

【目的】 新しいウレアーゼ阻害剤を提供する。

【構成】 一般式

【化1】



で示されるカルボスチリル誘導体またはその塩を有効成分とするウレアーゼ阻害剤。

(2)

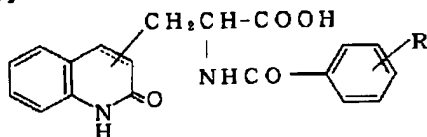
特開平7-101862

1

【特許請求の範囲】

【請求項1】 一般式

【化1】



【式中、Rはハロゲン原子を意味し、該カルボスチリル骨格上の置換基の置換位置は3位または4位であり、またカルボスチリル骨格の3位と4位間の結合は1重結合または2重結合を示す】でしめされるカルボスチリル誘導体またはその塩を有効成分とするウレアーゼ阻害剤。

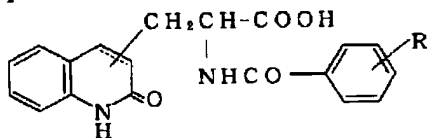
【請求項2】 有効成分が2-(4-クロロベンゾイルアミノ)-3-(2-キノロン-4-イル)プロピオン酸またはその塩である請求項1に記載のウレアーゼ阻害剤。

【発明の詳細な説明】

【0001】

【産業上の利用分野】本発明は、ウレアーゼ阻害剤、さ
らに詳しくは、一般式(1)

【化2】



【式中、Rはハロゲン原子(フッ素原子、塩素原子、臭素原子またはヨウ素原子)を意味し、該カルボスチリル骨格上の置換基の置換位置は3位または4位であり、またカルボスチリル骨格の3位と4位間の結合は1重結合または2重結合を示す】で示されるカルボスチリル誘導体またはその塩、好ましくは、2-(4-クロロベンゾイルアミノ)-3-(2-キノロン-4-イル)プロピオン酸またはその塩を有効成分とするウレアーゼ阻害剤に関する。

【0002】

【従来の技術と発明の解決すべき課題】上記一般式(1)で示されるカルボスチリル誘導体およびその製法は特公昭63-35623号公報に記載されており、それらが抗胃潰瘍剤として有用であることも知られている。さらに、特開平3-74329号公報にはそれらの化合物がウレアーゼ阻害剤としても有用であることが記載されている。

【0003】ウレアーゼは尿素的加水分解を触媒する酵素である。この酵素はマメ科の植物をはじめとして細菌や糸状菌などの微生物から動物にいたる広い分布を示し、哺乳類では胃粘膜や赤血球に存在している(南山堂医学大辞典)。ところで、この酵素は生体内で種々の疾患の原因となるといわれており、細菌などの増殖によつ

2

てウレアーゼ活性が上昇し、尿素が分析されてアンモニアが産生され、それによって種々の疾患を引き起こすとされている。例えば、胃に存在するヘリコバクター・ピロリは強いウレアーゼ活性を示し、その増殖によりアンモニアが産生され、それが原因で胃粘膜障害が起こることが知られている。

【0004】

【課題を解決するための手段】本発明者らは、かかるウレアーゼの活性を阻害し、それに伴う疾病の予防、治療に有用な新しい薬物を見出すべく種々研究を重ねた結果、前記一般式(1)で示されるカルボスチリル誘導体、なかんずく、2-(4-クロロベンゾイルアミノ)-3-キノロン-4-イル)プロピオン酸またはその塩が優れたウレアーゼ阻害作用を有することを見出し本発明を完成するに至った。

【0005】本発明のウレアーゼ阻害剤は、前記一般式(1)で示されるカルボスチリル誘導体またはその塩を一般的な医薬製剤の形態に調製される。そのような製剤は通常使用される充填剤、増量剤、結合剤、付湿剤、崩壊剤、表面活性剤、滑沢剤などの希釈剤あるいは賦形剤を用いて調製される。この医薬製剤としては各種の形態が治療目的に応じて選択でき、その代表的なものとして錠剤、丸剤、散剤、液剤、懸濁剤、乳剤、顆粒剤、カプセル剤、坐剤、注射剤(液剤、懸濁剤等)などが挙げられる。

【0006】錠剤の形態に成形するに際しては、担体としてこの分野で従来公知のものを広く使用でき、例えば乳糖、白糖、塩化ナトリウム、ブドウ糖、尿素、デンプン、炭酸カルシウム、カオリン、結晶セルロース、ケイ酸などの賦形剤、水、エタノール、プロパノール、単シロップ、ブドウ糖液、デンプン液、ゼラチン溶液、カルボキシメチルセルロース、セラック、メチルセルロース、リン酸カリウム、ポリビニルピロリドンなどの結合剤、乾燥デンプン、アルギン酸ナトリウム、カンテン末、ラミナラン末、炭酸水素ナトリウム、炭酸カルシウム、ポリオキシエチレンソルビタン脂肪酸エステル類、ラウリル硫酸ナトリウム、ステアリン酸モノグリセリド、デンプン、乳糖などの崩壊剤、白糖、ステアリン、カカオバター、水素添加油などの崩壊抑制剤、第四級アンモニウム塩基、ラウリル硫酸ナトリウムなどの吸収促進剤、グリセリン、デンプンなどの保湿剤、デンプン、乳糖、カオリン、ベントナイト、コロイド状ケイ酸などの吸着剤、精製タルク、ステアリン酸塩、ホウ酸末、ポリエチレングリコールなどの滑沢剤などが例示できる。さらに錠剤は必要に応じて通常の剤皮を施した錠剤、例えば糖衣錠、ゼラチン被包錠、腸溶被錠、フィルムコーティング錠あるいは二重錠、多層錠とすることができる。

【0007】丸剤の形態に成形するに際しては、担体としてこの分野で従来公知のものを広く使用でき、例えば、ブドウ糖、乳糖、デンプン、カカオ脂、硬化植物

(3)

特開平7-101862

3

油、カオリン、タルクなどの賦形剤、アラビアゴム末、トラガント末、ゼラチン、エタノールなどの結合剤、ラミナラン、カンテンなどの崩壊剤などが例示できる。

【0008】坐剤の形態に成形するに際しては、担体として従来公知のものを広く使用でき、例えばポリエチレングリコール、カカオ脂、高級アルコール、高級アルコールのエステル類、ゼラチン、半合成グリセライドなどを挙げる事ができる。

【0009】注射剤として調製される場合には、液剤、乳剤または懸濁剤として調製され、それらは、通常、殺菌され、かつ血液と等張であるのが好ましい。これら液剤、乳剤および懸濁剤の形態に成形するに際しては、希釈剤としてこの分野において慣用されているものをすべて使用でき、例えば水、エチルアルコール、プロピレングリコール、エトキシ化イソステアリアルアルコール、ポリオキシ化イソステアリアルアルコール、ポリオキシエチレンソルビタン脂肪酸エステル類などを挙げる事ができる。なお、この場合等張性の溶液を調製するに十分な量の食塩、ブドウ糖あるいはグリセリンを該治療剤中に含有せしめてもよく、また通常の溶解補助剤、緩衝剤、無痛化剤などを、更に必要に応じて着色剤、保存剤、香料、風味剤、甘味剤などや他の医薬品を該治療剤中に含有せしめてもよい。

【0010】本発明のウレアーゼ阻害剤は、種々の細菌の増殖によりウレアーゼ活性が上昇し、アンモニアが産生することにより起こると考えられる疾患の予防、治療に有用であり、例えば、ヘリコバクター・ピロリーの増殖によりアンモニアが産生して起こると考えられている*

2-(4-クロロベンゾイルアミノ)-3-(2-キノロン-

4-イル)プロピオン酸

150g

アピセル(商標名、旭化成(株)製)

40g

コーンスターチ

30g

ステアリン酸マグネシウム

2g

ヒドロキシプロピルメチルセルロース

10g

ポリエチレングリコール-6000

3g

ヒマシ油

40g

メタノール

40g

本発明化合物、アピセル、コーンスターチおよびステアリン酸マグネシウムを混合研磨後、糖衣R10mmのキネで打錠する。得られた錠剤をヒドロキシプロピルメチルセルロース、ポリエチレングリコール-6000、ヒマ

シ油およびメタノールからなるフィルムコーティング剤で被覆を行ないフィルムコーティング錠を製造する。

【0015】製剤例 2

2-(4-クロロベンゾイルアミノ)-3-(2-キノロン-

4-イル)プロピオン酸

150g

クエン酸

1.0g

ラクトース

33.5g

リン酸二カルシウム

70.0g

ブルロニックF-68

30.0g

ラウリル硫酸ナトリウム

15.0g

ポリビニルピロリドン

15.0g

ポリエチレングリコール(カルボワックス1500)

4.5g

(4)

特開平7-101862

5	6
ポリエチレングリコール(カルボワックス6000)	45.0g
コーンスターチ	30.0g
乾燥ラウリル硫酸ナトリウム	3.0g
乾燥ステアリン酸マグネシウム	3.0g
エタノール	適量

【0016】本発明化合物、クエン酸、ラクトース、リン酸二カルシウム、プルロニックF-68およびラウリル硫酸ナトリウムを混合する。上記混合物をNo. 60スクリーンでふるい、ポリビニルピロリドン、カルボワックス1500および6000を含むアルコール性溶液で湿式粒状化する。必要に応じてアルコールを添加して粉末をペースト状塊にする。コーンスターチを添加し、均一な粒子が形成されるまで混合を続ける。No. 10スクリーンを通過させ、トレイに入れ100℃のオープンで12~14時間乾燥する。乾燥粒子をNo. 16スクリー

*ーンでふるい、乾燥ラウリル硫酸ナトリウムおよび乾燥ステアリン酸マグネシウムを加え混合し、打錠機で所望の形状に圧縮する。上記の芯部をワニスで処理し、タルクを散布し湿気の吸収を防止する。芯部の周囲に下塗り層を被覆する。内服用のために十分な回数のワニス被覆を行う。錠剤を完全に丸かつ滑かにするためにさらに下塗り層および平滑被覆が適用される。所望の色合が得られるまで着色被覆を行う。乾燥後、被覆錠剤を磨いて均一な光沢の錠剤にする。

【0017】製剤例 3

2-(4-クロロベンゾイルアミノ)-3-(2-キノロン-4-イル)プロピオン酸	5g
ポリエチレングリコール(分子量:4000)	0.3g
塩化ナトリウム	0.9g
ポリオキシエチレンソルビタンモノオレエート	0.4g
メタ重亜硫酸ナトリウム	0.1g
メチルパラベン	0.18g
プロピルパラベン	0.02g
注射用蒸留水	10.0ml

【0018】上記パラベン類、メタ重亜硫酸ナトリウムおよび塩化ナトリウムを撈拌しながら80℃で上記の約半量の蒸留水に溶解する。得られた溶液を40℃まで冷却し、本発明化合物、つぎにポリエチレングリコールおよびポリオキシエチレンソルビタンモノオレエートをその溶液中に溶解する。次にその溶液に注射用蒸留水を加えて最終の容量に調整し、適当なフィルターペーパーを用いて滅菌濾過することにより滅菌して、注射剤を調製する。

【0019】薬理試験

1. 使用薬物

ウレアーゼ(EC3.5.1.5)には市販のナタ豆製(シグマ社)の酵素標品を使用した。リン酸緩衝液(和光純薬)、サリチル酸ナトリウム(和光純薬)、ニトロシルペンタシアノ鉄(III)酸ナトリウム(和光純薬)、次亜塩素酸ナトリウム(和光純薬)、水酸化ナトリウム(和光純薬)。2-(4-クロロベンゾイルアミノ)-3-(2-キノロン-4-イル)プロピオン酸(被検薬物)。

※【0020】2. ウレアーゼ活性測定法

ウレアーゼ活性は尿素存在下にウレアーゼによって産生されるアンモニア量をインドフェノール法で測定することにより求めた。すなわち、最終濃度が3mMになるように調製した被検薬物溶液10μlと、尿素溶液(1.07mg/ml)10μlを混合し、37℃で10分間ブラインキュベートした。その後、ウレアーゼ(0.1U/ml)、サリチル酸ナトリウム(0.25mM)、ニトロシルペンタシアノ鉄(III)酸ナトリウム(6.7mM)を含むリン酸緩衝液(90mM, pH 7.0)1mlを添加し、さらに30分間インキュベートした。これに、発色試薬として次亜塩素酸ナトリウムと水酸化ナトリウムの混液1mlを加え、反応を停止させた。10分間室温に放置した後、尿素の代わりに蒸留水を用いた試薬盲検を対象にして570nmにおける吸光度を分光光度計(日本分光、UNIDEC-340)で測定した。阻害活性は、対照群(被検薬物を含まない)の吸光度を100%として表した。阻害率を次式により算出した。

$$\text{阻害率} = (1 - \frac{\text{被検薬物群の吸光度の平均}}{\text{対照群の吸光度の平均}}) \times 100$$

3. 実験結果

上記実験結果を表1に示す。

【0021】

【表1】

	薬物濃度(mM)	吸光度*	吸光度の平均	阻害率(%)
対照群	0	0.301 0.293	0.297	

BEST AVAILABLE COPY

(5)

特開平7-101862

7	3	0.177	0.172	0.1745	8
レバミピド					41.2

*570nmにおける吸光度
 上記結果から明らかなように、試験薬物は3mMの濃度
 で41.2%のウレアーゼ阻害率を示した。

【手続補正書】

【提出日】平成5年11月2日

【手続補正1】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0002

【補正方法】変更

【補正内容】

【0002】

【従来の技術と発明の解決すべき課題】上記一般式
 (1)で示されるカルボスチリル誘導体およびその製法
 は特公昭63-35623号公報に記載されており、そ
 れらが抗胃潰瘍剤として有用であることも知られてい
 る。さらに、特開平3-74329号公報にはそれらの
 化合物が胃炎治療剤としても有用であることが記載され
 ている。

THIS PAGE BLANK (USPTO)